

РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ГРЕЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ



© А.И. Абдусаламова¹, О.А. Беттихер^{1,2*}, К.А. Руденко¹, О.А. Беляева¹, А.Е. Неймарк¹, И.Е. Зазерская^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

В мире наблюдается резкая тенденция к росту заболеваемости ожирением, которая с каждым годом набирает обороты среди всех групп населения, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая внушительный перечень ассоциированных с ожирением заболеваний, а также отрицательную обратную корреляцию степени выраженности ожирения с фертильностью, данная проблема приобретает глобальный характер не только в социальной сфере, но также является демографически значимой.

Наряду с прочими патогенетическими механизмами, приводящими к стойкой ановуляции, дисбаланс продукции адипокинов жировой тканью также может служить одним из важных звеньев в развитии репродуктивной дисфункции. Несмотря на значимый интерес к данной теме, большое количество открытых ранее адипокинов все еще не изучено. Среди адипокинов наиболее известны эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию. Изменение уровней адипонектина и лептина может влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную сигнализацию, фолликулогенез, оогенез и стероидогенез. Лептин к тому же участвует в инициации полового созревания, регуляции менструального цикла, изменяет баланс между пролиферацией и апоптозом в клетках яичников. Ведущими причинами, приводящими к снижению фертильности, бесплодию и к неудачам при ЭКО у пациенток с ожирением являются механизмы, способствующие формированию хронической ановуляции, задержке созревания ооцитов, снижению их качества и/или ведущие к изменению восприимчивости эндометрия. Данные эффекты могут быть вызваны дисбалансом концентраций лептина и адипонектина (избытком лептина и дефицитом адипонектина), привести к дисфункции эндометрия, нарушению имплантации и раннего эмбриогенеза. Данные изменения, в свою очередь, могут повлиять как на вероятность самостоятельного зачатия, так и на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий и последующее вынашивание.

Таким образом, изучение потенциальных патогенетических путей регуляции фертильности при ожирении, одному из которых посвящен данный обзор, является актуальным направлением для дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; адипонектин; лептин; грелин; ановуляция; бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии.

ADIPOKINES AND GHRELIN ROLE IN REGULATION OF OVARIAN FUNCTION IN OBESITY

© Albina I. Abdusalamova¹, Ofelia A. Bettikher^{1,2*}, Kseniia A. Rudenko¹, Olga A. Belyaeva¹, Aleksandr E. Neimark¹, Irina E. Zazerskaya¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

There is a great worldwide trend in the incidence of obesity, which is increasing with each passing year among all populations, including women of reproductive age. Given the impressive list of diseases associated with obesity, as well as the negative inverse correlation of the severity of obesity with fertility, this problem is global not only in the social sphere, but it also becomes demographically significant.

Along with other pathogenetic mechanisms leading to persistent anovulation, an imbalance in adipokine production by adipose tissue can also serve as one of the important links in the development of reproductive dysfunction. Despite apparent interest in this topic, a large number of previously discovered adipokines are still not studied. Among adipokines, the effects of adiponectin and leptin on reproductive function are best known. Alterations in adiponectin and leptin levels can affect hypothalamic-pituitary-gonadal signaling, folliculogenesis, oogenesis and steroidogenesis. In addition, leptin is involved in the initiation of puberty, regulation of the menstrual cycle, and changes the balance between proliferation and apoptosis in ovarian cells. The leading causes of reduced fertility, infertility, and IVF failure in obese patients are mechanisms that promote the formation of chronic anovulation, delay the maturation of oocytes, reduce their quality, and/or lead to changes in endometrial susceptibility. These effects can be caused by an imbalance in the concentrations of leptin and adiponectin (leptin excess and adiponectin deficiency), lead to endometrial dysfunction, disruption of implantation and early embryogenesis. These changes, in turn, can affect just as the likelihood of spontaneous conception, so the effectiveness of assisted reproductive technologies and subsequent gestation.

Thus, the study of potential pathogenetic pathways of fertility regulation in obesity, one of which is the subject of this review, is an important area for further study.

KEYWORDS: obesity; adiponectin; leptin; ghrelin; anovulation; infertility; assisted reproductive technologies.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 30.01.2022. Accepted: 29.08.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №3. – С. 324-331

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>

Obesity and metabolism. 2022;19(3):324-331



ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям и характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, а также представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний [1].

С 1975 по 2016 г. количество взрослых старше 18 лет с ожирением и избыточной массой тела возросло более чем в 3 раза и в 2016 г. составило 1,9 млрд взрослых с избыточной массой тела (39% популяции, 39% мужчин и 40% женщин) и 650 млн лиц с ожирением (13% популяции, 11% мужчин и 15% женщин), а к 2025 г., согласно прогнозам ВОЗ, эти цифры для женской популяции увеличатся до 50% [2]. Повышенный интерес к данной теме связан с тем, что, несмотря на многочисленные попытки найти эффективные малоинвазивные методы борьбы с ожирением, наблюдается повсеместное увеличение числа больных во всех возрастных группах, а также повышается риск развития ассоциированных с ожирением состояний [1, 2].

Жизненный цикл женщины тесно связан с гормональной перестройкой организма в разные периоды ее жизни, и эндокринные нарушения, которые сопровождают ожирение, на одном из этих этапов могут стать причиной вторичного нарушения менструального цикла (МЦ), синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [3]. Установлено, что при ожирении в 3–5 раз чаще возникают различные формы нарушений МЦ (олигоменорея, аменорея), повышается частота маточных кровотечений, гиперплазии и рака эндометрия, увеличивается риск развития яичниковой гиперандрогении. У женщин с ожирением в 3 раза чаще отмечается ановуляторное бесплодие (34% женщин с ожирением по сравнению с 19% женщин с нормальной массой тела), а при успешном зачатии увеличиваются риски гипертензивных осложнений, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, запоздалых родов, гипо- и гипертрофии плода, врожденных аномалий и перинатальной смертности [4].

Данные перекрестного исследования 3624 участников Национального обследования здоровья и питания (NHANES) за 2013–2018 гг., направленного на изучение влияния индекса массы тела (ИМТ) на бесплодие женщин детородного возраста, подтвердило тезис об отрицательном влиянии ожирения на женскую фертильность. Была выявлена нелинейная взаимосвязь между ИМТ и бесплодием: каждое увеличение ИМТ на единицу снижало риск бесплодия на 33%, когда ИМТ составлял <math>< 19,5 \text{ кг/м}^2</math>, тогда как каждое увеличение ИМТ на единицу при ИМТ $\geq 19,5 \text{ кг/м}^2</math> предсказывало увеличение риска бесплодия на 3% [4].$

Повышенный риск развития бесплодия главным образом связан с нарушением в системе гипоталамус-гипофиз-гонады (ГГГ), плохим качеством яйцеклеток и эмбрионов и изменением восприимчивости эндометрия, что может прогрессивно снизить вероятность естественного зачатия и успешного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5].

Патогенетические механизмы и все звенья развития хронической ановуляции и бесплодия до сих пор до конца не изучены, однако одной из причин развития репродуктивных нарушений принято считать дисбаланс

в секреции адипокинов, которые рассматриваются в качестве ключевых факторов взаимодействия репродуктивной системы и энергетического баланса.

АДИПОКИНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, который посредством синтеза ряда гормонов и биологически активных веществ, называемых адипокинами, регулирует многие физиологические процессы, такие как репродукция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Нормальный уровень адипокинов играет важную роль в поддержании целостности системы ГГГ, регуляции процессов овуляции, успешной имплантации эмбриона и протекании физиологической беременности.

В последнее время ожирение также называют хроническим воспалением низкой степени или «метаболическим воспалением». Гиперплазия жировой ткани приводит к неконтролируемому синтезу провоспалительных адипокинов и интерлейкинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), IL-1 β , IL-6, лептина, ангиотензина II, висфатина и резистина) [6], в то время в организме людей со сниженной массой тела в больших количествах выделяются противовоспалительные адипокины и интерлейкины (трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β), IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-13 и адипонектин) [7, 8].

Избыток жировой ткани в организме связан с изменениями количества лейкоцитов, таких как моноциты, лимфоциты и нейтрофилы, увеличением количества агрегатов макрофагов с увеличением степени ожирения, и в частности переключением типа фенотипических макрофагов с фенотипа M2, который действует как противовоспалительный, на фенотип M1, который является провоспалительным, а также со снижением пролиферации B- и T-клеток, индуцированных митогеном [9, 10]. Увеличение объема жировой ткани сопровождается расстройством ее кровоснабжения с развитием гипоксии, активной продукцией проангиогенных субстанций макрофагами и адипоцитами и приводит к запуску длительного интенсивного проангиогенеза, сбоем процессов регуляции ангиогенеза (экспрессии чувствительных к гипоксии генов), способствует эндотелиальной дисфункции, привлечению иммунокомпетентных клеток и формированию провоспалительной среды в жировой ткани (**асептическое воспаление**). Активно продуцирующиеся провоспалительные интерлейкины участвуют в иммунном ответе, активируют воспалительные процессы, изменяют чувствительность инсулиновых рецепторов, ведут к развитию инсулинорезистентности и овариальной дисфункции [8, 9].

Избыток провоспалительных цитокинов при ожирении также обладает прямым эмбриотоксичным эффектом, способствуя неполной инвазии трофобласта за счет локальной активации тромбокиназы и, как следствие, приводит к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и к раннему выкидышу [11], что может стать причиной формирования преэклампсии или привычного невынашивания в условиях гиподиагностики.

Активно исследуется роль ФНО- α в реализации репродуктивной дисфункции. Опытным путем было доказано, что ФНО- α индуцирует апоптоз адипоцитов,

обладает способностью ингибировать адипогенез, действие инсулина в адипоцитах и гепатоцитах, способствует возникновению инсулинорезистентности, нарушению стероидогенеза в яичниках, снижает пульсовую стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), приводит к овариальной дисфункции. Уровень ФНО- α возрастает при ожирении, у пациентов с СПЯ, и снижается с потерей массы тела [8]. Референсное значение ФНО- α — менее 8,1 пг/мл, однако высокие значения данного показателя неспецифичны и наблюдаются при множестве состояний [12].

Роль повышенной секреции провоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением в настоящее время неизвестна. Вероятно, они несут компенсаторный характер, поддерживая энергетический гомеостаз при чрезмерном поступлении питательных веществ с локальной выработкой определенных адипокинов, ограничивающих гипертрофированные адипоциты от накопления избыточных липидов, но в случаях длительного ожирения воспалительной реакции недостаточно для решения текущей проблемы. Существует недостаток научных знаний относительно физиологических и биохимических процессов, связанных с ожирением и хроническим воспалением [9].

Результаты предыдущих исследований документально подтверждают влияние адипокинов на физиологию репродукции женщин, включая стероидогенез, созревание и пролиферацию ооцитов, прогрессирование клеточного цикла и апоптоз [13]. Среди адипокинов наиболее изучены эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию [14].

Адипонектин синтезируется в значительной степени в зрелых адипоцитах, уменьшаясь пропорционально накоплению жира в организме, однако рецепторы адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 также экспрессируются в центральных и периферических репродуктивных тканях, включая яичники, плаценту, эндометрий и маточные трубы [14, 15]. Эндокринный эффект адипонектина выражается в повышении чувствительности тканей к инсулину за счет стимуляции поглощения глюкозы в печени и мышцах, одновременно снижая глюконеогенез в печени и способствуя β -окислению жирных кислот в скелетных мышцах, снижению накопления триглицеридов [15]. Он циркулирует в крови на относительно высоком уровне (от 3 до 30 мкг/мл) и составляет 0,01% от общего количества белков плазмы крови, имеет отрицательную корреляцию с ИМТ. Низкие уровни адипонектина ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [16]. В условиях гиперплазии жировой ткани происходит снижение выработки адипонектина, что приводит к расстройству углеводного обмена и нарушениям в работе репродуктивной системы.

Адипонектин оказывает центральное и периферическое влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, яичники и матку, имея рецепторы на всех уровнях репродуктивной системы и повышая чувствительность к инсулину [14, 17]. Его рецепторы также были обнаружены в ооцитах, гранулезных, тека- и кумулюсных клетках на всех стадиях развития фолликулов, а также в фолликулярной жидкости, где он может связываться с рецепторами в яичниках [18]. Адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и инсулин действуют на гранулезные клетки в фолликулярной фазе овариального цикла.

Возможно, это вызывает усиление экспрессии StAR (стероидогенного острого регуляторного белка), что может привести к увеличению выработки эстрадиола и прогестерона в яичниках через IGF-1 [17].

Недавнее исследование показало, что у мышей с отсутствием секреции адипонектина нарушен фолликулогенез в яичниках с повышением количества атретических фолликулов, уменьшением числа антральных фолликулов [19], что продемонстрировало путь развития женской субфертильности, связанной с центральной и яичниковой дисфункцией. Механизмы, посредством которых адипонектин участвует в созревании фолликулов, до конца не раскрыты. Мутация гена, кодирующего секрецию адипонектина, вызывает значительное снижение иммунореактивных ГнРГ-экспрессирующих нейронов, что помогает объяснить нарушения в фолликулярной фазе менструального цикла и развитие овариальной дисфункции [20].

Некоторые исследования указывают на участие адипонектина в процессах оогенеза. Merhi Z. и соавт. (2019) продемонстрировали вероятную роль адипонектина в физиологии яичников благодаря его влиянию на гены, имеющие решающее значение для развития фолликулов яичников и овариального резерва, такие как кисспептин и АМГ [21]. Обработка ооцитов животных в эксперименте адипонектином способствовала их созреванию опосредованно через путь MAPK MEK $\frac{1}{2}$ [22, 23].

Адипонектин может влиять на стероидогенез, регулируя экспрессию цитохрома P450 и CYP19A1 [24], а также изменять регуляцию гипоталамо-гипофизарной системы с последующей выработкой ГнРГ и гонадотропинов гипофиза [25]. Наличие рецепторов адипонектина в ГнРГ-экспрессирующих нейронах и клетках гипофиза и его влияние на высвобождение ГнРГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) предполагает важную роль в регуляции ГГГ-системы, контроля фертильности [14]. Снижение концентрации адипонектина нарушает секрецию ФСГ и ЛГ, а также способствует всплеску активности ЛГ [20], развитию гиперандрогении и ановуляции [8]. Адипонектин способствует выработке прогестерона и эстрадиола в первичных клетках гранулезы [21] и снижению образования андрогенов, включая андростендион, в яичниках [25].

Вероятно, адипонектин также является важным фактором регуляции процессов, происходящих в матке у свиней. В исследовании Smolinska N. и соавт. (2019) изучалось влияние адипонектина на глобальную картину экспрессии генов и взаимосвязи между дифференциально экспрессируемыми генами (DE-генами) в эндометрии свиньи во время имплантации с использованием микрочипов. Выявлено, что адипонектин взаимодействует с генами, которые участвуют в процессах клеточной пролиферации, апоптоза, синтеза и метаболизма стероидов и простагландинов, выработки цитокинов и клеточной адгезии, которые имеют решающее значение для репродуктивного успеха [26].

Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют о том, что, по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов, пациенты с СПЯ имеют более низкие уровни циркулирующего адипонектина независимо от степени ожирения, что может указывать на важную роль адипонектина в возникновении и развитии СПЯ [27].

Одним из наиболее изученных адипокинов в отношении фертильности является **лептин**. Он вырабатывается как адипоцитами, секретлируемый пропорционально количеству жировой ткани, так и клеточными структурами гипоталамуса, гипофиза, желудочного эпителия и репродуктивными структурами, такими как плацента, гонады, молочные железы, и регулируется через рецепторы лептина. Лептин функционирует как главный регулятор потребления пищи или энергетического гомеостаза, участвует в ангиогенезе, кроветворении и воспалении. Высвобождаясь из адипоцитов, лептин поступает в кровоток, пересекает гематоэнцефалический барьер, связывается с рецепторами лептина в гипоталамусе и передает информацию о состоянии запасов энергии в организме, транслируя сигналы сытости или голода посредством регуляции синтеза нейропептида Y [15].

Лептин участвует в различных аспектах функции яичников, включая созревание фолликулов, развитие ооцитов, стероидогенез [28], а его рецепторы экспрессируются в клетках гранулезы и теки, ооцитах и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов яичников [29]. Некоторые авторы считают источником лептина в лютеиновой фазе желтое тело [30].

Воздействуя на ГГГ-систему, лептин обеспечивает инициацию полового созревания и регуляцию репродуктивной функции. Под действием лептина происходит усиление выработки ГнРГ нейронами гипоталамуса, поступление ГнРГ по воротной вене гипофиза к гонадотрофам гипофиза и стимуляция секреции гонадотропинов: ЛГ, гипофизарного хорионического гонадотропина человека и ФСГ, а также непосредственное повышение чувствительности гонадотрофов к ГнРГ [31].

Уровень лептина в крови снижается при голодании и повышается постпрандиально, положительно коррелирует с ИМТ, меняется на протяжении МЦ, плавно нарастая от начала фолликулярной фазы с пиком активности в середине цикла и снижаясь к концу лютеиновой фазы, а также увеличивается во время беременности [32]. Ранее опубликованные данные свидетельствуют о дозозависимом эффекте лептина на стероидогенез и зависимости от фазы МЦ (в основном положительный эффект в лютеиновой фазе) [33], стадии и размеров фолликулов [18].

Высокий уровень лептина при ожирении в сыворотке крови и фолликулярной жидкости зрелых фолликулов понижает секрецию эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками, препятствует развитию фолликулов, препятствует наступлению стимулированной хорионическим гонадотропином человека овуляции, блокирует стимулирующий эффект ИФР-1 на стероидогенез в яичниках со снижением продукции эстрадиола и прогестерона, а также тормозит гонадотропин-опосредованную стимуляцию стероидогенеза с ЛГ-активностью [15, 31], что подтверждает данные о подавлении работы яичников и фолликулогенеза при высоких концентрациях лептина. Устойчивая гиперлептинемия оказывает разрушительное действие на гипоталамус, приводит к развитию лептиновой резистентности и стойкому повышению адипокина в крови [15]. Данные эффекты наблюдаются у пациентов с ожирением в виде стойких ановуляторных циклов. Исследование на мышах с выключением гена лептина вызвало у испытуемых мышей гипогонадотропный гипогонадизм и привело к бесплодию из-за неспособности гипоталамуса вырабатывать ГнРГ, с последующим восста-

новлением фертильности после введения экзогенного лептина [34]. Таким образом, создается парадоксальная ситуация, в которой и при высокой концентрации, и в условиях нехватки лептина развиваются похожие эффекты.

В гранулезных клетках лептин способен влиять на пролиферацию и развитие клеточного цикла, а также на апоптоз в яичниках [29]. Высокие концентрации лептина (от 25 до 200 нг/мл) могут вызвать внешний апоптотический путь за счет снижения антиапоптотического белка BCL2 и активации каспазы 3 [19, 27]. Несмотря на то что механизмы, с помощью которых лептин регулирует стероидогенез, до конца не изучены, известно о возможном участии сигнальных путей ERK1/2, PI3k-Akt и CRTCL1, способных к модуляции репродуктивной функции в гранулезных клетках. Также открыты негативные регуляторы сигнализации лептина (SOCS3, PTP1B, PTPe и TCPTP), в основном нацеленные на сигнализацию пути STAT3, который, однако, влияет на метаболическую функцию более ощутимо, чем на репродуктивную [35].

Повышенный уровень лептина в сыворотке крови был связан с высоким риском СПЯ [36]. Концентрация лептина в крови и фолликулярной жидкости также отрицательно коррелирует с вероятностью наступления беременности в циклах ЭКО [37]. Однако данные противоречивы, что может быть связано с подбором пациентов, методикой забора крови и фолликулярной жидкости. Установлено, что пациентки с СПЯ и курящие женщины имеют высокий уровень лептина, а их включение в исследования наравне с некурящими и пациентками без признаков СПЯ может изменить исход наблюдения, равно как и забор крови из незрелых фолликулов [31].

Установлено, что лептин обладает способностью регулировать рецептивность эндометрия, а экспрессия лептиновых рецепторов в эндометрии меняется в зависимости от стадии менструального цикла и динамики изменений концентрации лептина в крови. Было выявлено, что в эндометрии пациенток с нарушением имплантации в ходе циклов ЭКО отмечается повышение уровня лептина, что приводит к снижению рецептивности эндометрия и уменьшению его толщины [38].

Для клеток трофобласта лептин также является трофическим и митогенным фактором, снижающим апоптотическую активность и стимулирующим пролиферативную [39]. Лептин придает инвазивный фенотип клеткам цитотрофобласта, стимулируя синтез фетального фибронектина, матричных металлопротеиназ-2 и -9, интегрин [39, 40], а также способствует плацентарному ангиогенезу, взаимодействуя с фактором роста эндотелия сосудов, основным фактором роста фибробластов и тромбоцитарным фактором роста [40].

Вышеизложенные данные могут быть свидетельством роли гиперлептинемии в патогенезе ановуляции, одной из причин дефекта развития эндометрия, нарушении имплантации и раннего эмбриогенеза, однако требуют дальнейшего изучения.

Поскольку ожирение приводит к нарушению экспрессии адипонектина, лептина и других адипокинов в жировой ткани, а некоторые из них имеют рецепторы в тканях репродуктивных органов, оправдано более детальное изучение их эффектов на систему ГГГ, а также определение их потенциальной прогностической значимости в качестве маркеров различных репродуктивных расстройств [41].

МОДУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНЫМ ГОРМОНОМ ГРЕЛИНОМ

Из большого количества гормонов и биологически активных веществ необходимо отдельно упомянуть **грелин**. Этот пептидный гормон, хотя и не является адипокином, обладает важными метаболическими эффектами, а сбой в его регуляции приводит к стойким нарушениям в репродуктивной сфере. Грелин является эндогенным лигандом для рецепторов гормона роста (ГР), кодируется человеческим препрогрелиновым геном и секретируется главным образом эндокринными клетками дна желудка и — в меньшей степени — телом желудка, слизистой двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, легкими, мочеполовыми органами и гипофизом путем протеолитической деградации препрогрелина и прогрелина [15]. Кроме стимуляции секреции ГР гипофизом, влияния на ЖКТ, активацию иммунных клеток и воспаление, грелину также приписывают связь с репродуктивной системой, главным образом с модуляцией оси ГГГ, полового созревания и фертильности.

До сих пор не было опубликовано достаточно данных, способных дать исчерпывающий ответ на вопрос, синтезируется ли грелин в ЦНС. В недавно опубликованной обзорной статье авторы пришли к выводу, что не существует неопровержимых доказательств, подтверждающих представление о физиологически значимом уровне синтеза грелина в ЦНС взрослых млекопитающих, а проблема в понимании данного вопроса исходит из неспособности обнаружить иммунореактивность грелина с помощью коммерчески приобретенных антител и необходимости применения высокочувствительных методов ПЦР для обнаружения мРНК грелина в головном мозге [42]. Однако, учитывая способность грелина к транспорту через ГЭРБ, а также данные о модулирующем влиянии грелина на секрецию ГнРГ, можно предположить центральное влияние грелина на ГГГ-систему [43].

Уровень грелина увеличивается препрандиально и снижается постпрандиально, демонстрируя суточные колебания, и зависит от возраста, пола, ИМТ, уровня ГР, глюкозы и инсулина. Концентрация грелина в крови имеет обратную корреляцию с ИМТ [44]. В исследовании Sun Y. и соавт. (2004) было показано, что инфузия грелина в низких дозах не оказывает влияния на людей с нормальной массой тела, но увеличивает потребление энергии у людей с ожирением, а в высоких дозах приводит к более частому увеличению потребления пищи у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [45].

Грелин экспрессируется в фолликулярных и гранулезных клетках яичников, ооцитах, а также продуцируется в желтом теле [46]. Его важность для оптимального созревания яичников подтверждается в исследовании с мышами, лишенными грелин-О-ацилтрансферазы, отвечающей за ацилирование грелина. Отсутствие ацильного грелина и высокие уровни дезацил-грелина в модели с выключением гена, кодирующего синтез грелин-О-ацилтрансферазы, привело к уменьшению числа мелких фолликулов, особенно первичных [47]. Кроме того, при цисплатин-индуцированной недостаточности яичников интраперитонеальное введение грелина почти нормализовало количество первичных фолликулов [48].

Напротив, однократная и 6-дневная подкожная инъекция уменьшала средний диаметр каждого фолликула, лютеиновых клеток желтого тела, а также количество и средний диаметр желтых тел, слой тека-клеток и объем яичников, с сопутствующими внутриклеточными изменениями, указывающими на апоптоз и гибель клеток у лабораторных крыс [49]. Аналог грелина, введенный подкожно, понижал скорость овуляции [50], а сам грелин снижал мейотическое возобновление и подавлял созревание ооцитов [51]. Ингибирование созревания ооцитов, по оценке Chouzouris T.M. и соавт. (2017), вероятно, связано со снижением дробления и выхода blastocyst хорошего качества, скоростью фосфорилирования Akt1, а также увеличением ERK1/2 [52]. В целом данные наблюдения описывают ингибирующий эффект грелина на созревание ооцитов, однако для оценки эндогенного значения грелина необходимы дальнейшие эксперименты с его физиологическими концентрациями.

Кроме того, интрацеребровентрикулярно введенный грелин обладает ингибирующим действием на уровне мРНК и стероидогенного острого регуляторного белка (STAR1), цитохрома P450 17A1, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в яичнике и других ферментов стероидного пути, что демонстрирует ингибирующее действие грелина на стероидогенез. Однако, несмотря на подтверждение многими авторами способности грелина влиять на стероидогенез, данные о секреции эстрогена, тестостерона, прогестерона и простагландина яичниками в ответ на грелин довольно противоречивы. Требуются более прицельные исследования, посвященные изучению дозозависимости, основным механизмам воздействия на репродуктивную ось, особенностям его секреции [46].

Эксперименты *in vitro* на человеческой модели продемонстрировали стимулирующее децидуализацию действие пептида на стромальные клетки эндометрия. Рецепторы грелина были обнаружены в ооцитах и эмбрионах млекопитающих, и его секреция была связана с развитием эмбрионов на ранних сроках беременности [53]. В своей работе Liqueur E.M. и соавт. (2014) подтверждают гипотезу о том, что грелин моделирует некоторые гестационные процессы, включая оплодотворение, развитие эмбриона на ранних сроках и, возможно, имплантацию, оказывая нежелательные эффекты в высоких концентрациях, при этом, подтверждая необходимость физиологической концентрации грелина для оптимального развития беременности [54]. Результаты исследования Wang D. и соавт. (2022) свидетельствуют о том, что добавление грелина в среду для созревания ооцитов овец (*in vitro* maturation, IVM) сокращает продолжительность созревания яйцеклеток и препятствует раннему эмбриональному развитию [55].

В исследовании Li L. и соавт. (2011) женщины, проходящие цикл вспомогательных репродуктивных технологий, также продемонстрировали отрицательную корреляцию концентрации грелина фолликулярной жидкости со значениями прогестерона и обратную корреляцию со скоростью деления и числом жизнеспособных эмбрионов на третий день, что объясняется изменением качества ооцитов [56].

В нескольких исследованиях подтверждено положительное влияние грелина на имплантацию вследствие улучшения децидуализации стромальных клеток эндометрия [57, 58].

Обнаружено, что уровни грелина были значительно ниже у пациентов с СПЯ, чем в контрольной группе. Примечательно, что грелин также может быть связан с предрасположенностью к формированию СПЯ, поскольку частота выявления аллеля однонуклеотидного полиморфизма SNP501A/C A в промоторе гена грелина повышена у женщин с СПЯ и связана с более высоким ИМТ, чем аллель CC [59]. Также было показано, что терапия, улучшающая клиническую картину при СПЯ, приводит к повышению уровня циркулирующего грелина [60], что подтверждает описанные ранее суждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая повсеместное увеличение доли населения с избыточной массой тела и ожирением, в том числе в группе женщин детородного возраста, становится понятным интерес исследователей к патогенетическим механизмам, приводящим к различным родам репродуктивным осложнениям. Развитию хронической ановуляции и бесплодия у женщин с избыточной массой тела предшествует нарушение центральной и/или периферической регуляции системы ГГГ в ответ на отрицательные эффекты избыточного количества жировой ткани. Наряду с другими патогенетическими механизмами, дисбаланс продукции пептидных гормонов, продуцируемых адипоцитами (адипокинов) и другими клеточными структурами организма, также может служить одним из важных звеньев патогенеза репродуктивной дисфункции и привести к бесплодию.

Среди адипокинов наиболее изучены эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию. Обзор недавних исследований демонстрирует четкую связь между ИМТ и отрицательными эффектами этих адипокинов, связанными с развитием хронической ановуляции и бесплодия. Опытным путем была показана роль адипонектина и лептина в регуляции всех звеньев ГГГ-системы, фолликулогенеза, оогенеза и стероидогенеза, а также выявлена связь между уровнем этих адипокинов и СПЯ. Лептин, помимо всего прочего, участвует в инициации полового созревания, доказано его динамическое изменение в зависимости от фазы МЦ, влияние на пролиферацию и развитие клеточного цикла, апоптоза в яичниках. Некоторые эффекты лептина могут быть свидетельством роли гиперлептинемии в патогенезе ановуляции, одной из причин дефекта раз-

вития эндометрия, нарушения имплантации и раннего эмбриогенеза. Несмотря на активный интерес исследователей к причинам формирования бесплодия у женщин с ожирением и роли адипокинов в формировании стойкой ановуляции, все еще требуют изучения внутриклеточные механизмы, влияющие на функционирование репродуктивной системы, а также исследование реакции ГГГ системы в ответ на введение различных доз адипокинов.

Поскольку ожирение приводит к нарушению экспрессии и других адипокинов (оментина, резистина, висфатина, чемерина и т.д.) в жировой ткани, и некоторые из них имеют рецепторы в тканях репродуктивных органов, оправданы более детальное изучение их эффектов на систему ГГГ, а также определение их потенциальной прогностической значимости в качестве маркеров различных репродуктивных расстройств.

На данный момент перспективным направлением в изучении влияния ожирения на репродуктивную дисфункцию является желудочный пептид грелин. Его эффекты были изучены в отношении отрицательного влияния повышенных доз грелина на фолликулогенез, оогенез, стероидогенез, эмбриогенез и имплантацию эмбрионов, однако требует дальнейшего более детального изучения на животных и человеческих моделях.

Принимая во внимание патогенетические аспекты формирования стойкой ановуляции, снижение массы тела является одной из главных задач на этапе терапии бесплодия и прегравидарной подготовки женщины, поэтому изучение потенциальных путей снижения фертильности и развития бесплодия является актуальным направлением для изучения роли адипокинов в регуляции овариальной функции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания, номер ЕГИСУ 121031000362-3.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы участвовали в формировании дизайна исследования, интерпретации результатов, написании текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и достоверностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova M.V., Melnichenko G.A., et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities." *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
2. Obesity and overweight. Who.int [Internet]. 9 June 2021 [cited 13.01.2022]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы // *Гинекология*. — 2019. — Т. 21. — №5. — С. 7-11. [Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N. Obesity and women's health: from menarche to menopause. *Gynecology*. 2019;21(5): 7-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190732>
4. Zhu L, Zhou B, Zhu X, et al. Association Between Body Mass Index and Female Infertility in the United States: Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2018. *Int J Gen Med*. 2022;(15):1821-1831. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S349874>
5. García-Ferreira J, Carpio J, Zambrano M, et al. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):394-402. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200105>
6. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>

7. Maiborodina D, Antonenko M, Komisarenko Y, Stolyar V. Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity. *Georgian Med News*. 2021;(312):42-46.
8. Дубинская Е.Д., Алешкина Е.В., Гаспаров А.С., и др. Ожирение и фертильность // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2018. — Т. 17. — №6. — С. 76-84. [Dubinskaya ED, Aleshkina EV, Gasparov AS, et al. Obesity and fertility. *Vopr Ginekol akušerstva i Perinatol*. 2018;17(6):76-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-6-76-84>
9. Khanna D, Rehman A. Pathophysiology of obesity. 2022 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Lainez NM, Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*. 2019;160(11):2719-2736. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>
11. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods, 24th Edition. Elsevier; 2021. 974 p.
12. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, et al. Adipokines change the balance of proliferation/apoptosis in the ovarian cells of human and domestic animals: A comparative review. *Anim Reprod Sci*. 2021;(228):106737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106737>
13. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, et al. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1526. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20071526>
14. Estienne A, Brossaud A, Reverchon M, et al. Adipokines expression and effects in oocyte maturation, fertilization and early embryo development: lessons from mammals and birds. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3581. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103581>
15. Елагин И.Б., Оразов М.Р., Семенов П.А. Патогенез нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Трудный пациент*. — 2020. — Т. 18. — №1-2. — С. 36-43. [Elagin IB, Orazov MR, Semyonov PA. Pathogenesis of impaired fertility in obese women. *Difficult patient*. 2020;18(1-2):36-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10007>
16. Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, et al. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):541-548. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666151125000300>
17. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;16(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0366-6>
18. Nikanfar S, Oghbaei H, Rastgar Rezaei Y, et al. Role of adipokines in the ovarian function: Oogenesis and steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;209(6):105852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105852>
19. Bilbao MG, Di Yorio MP, Galarza RA, et al. Regulation of the ovarian oxidative status by leptin during the ovulatory process in rats. *Reproduction*. 2015;149(4):357-366. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0536>
20. Cheng L, Shi H, Jin Y, et al. Adiponectin deficiency leads to female subfertility and ovarian dysfunctions in mice. *Endocrinology*. 2016;157(12):4875-4887. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-2080>
21. Merhi Z, Bazzi AA, Bonney EA, Buyuk E. Role of adiponectin in ovarian follicular development and ovarian reserve. *Biomed Rep*. 2019;1(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2019.1213>
22. Chappaz E, Albornoz MS, Campos D, et al. Adiponectin enhances in vitro development of swine embryos. *Domest Anim Endocrinol*. 2008;35(2):198-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2008.05.007>
23. Gomes ET, Costa JAS, Silva DMF, et al. Effects of adiponectin during in vitro maturation of goat oocytes: MEK 1/2 pathway and gene expression pattern. *Reprod Domest Anim*. 2018;53(6):1323-1329. doi: <https://doi.org/10.1111/rda.13251>
24. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, et al. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*. 2006;147(11):5178-5186. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0679>
25. Comim FV, Gutierrez K, Bridi A, et al. Effects of adiponectin including reduction of androstenedione secretion and ovarian oxidative stress parameters in vivo. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154453. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154453>
26. Smolinska N, Szeszko K, Dobrzyn K, et al. Transcriptomic Analysis of Porcine Endometrium during Implantation after In Vitro Stimulation by Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1335. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061335>
27. Lin K, Sun X, Wang X, et al. Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and in nonobese control women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:537809. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>
28. Веджижева Э.Р., Успенская Ю.Б., Гитель Е.П., Кузнецова И.В. Влияние ожирения и дислипидемии на выработку грелина и лептина у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2017;19(2):29-33. [Vedzizheva ER, Uspenskaya YuB, Gitel EP, Kuznetsova IV. The influence of obesity and dyslipidemia on ghrelin production in women of reproductive age. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 29–33 (In Russ.)].
29. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, et al. Adipokines change the balance of proliferation/apoptosis in the ovarian cells of human and domestic animals: A comparative review. *Anim Reprod Sci*. 2021;228:106737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106737>
30. Balogh O, Kowalewski MP, Reichler IM. Leptin and leptin receptor gene expression in the canine corpus luteum during diestrus, pregnancy and after aglepristone-induced luteolysis. *Reprod Domest Anim*. 2012;47(S6):40-42. doi: <https://doi.org/10.1111/rda.12005>
31. Рыжов Ю.Р., Шпаковская А.О., Гзгян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях // *Проблемы репродукции*. — 2020. — Т. 26. — №2. — С. 53-61. [Ryzhov JR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. Leptin role in reproductive system regulation and its perspectives in assisted reproductive technologies. *Problemy Reproduktsii*. 2020;26(2):53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
32. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорожденных // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2017. — Т. 2. — №3. — С. 21-27. [Karelina OB, Artyumuk NV. leptin serum level in women with obesity do not define leptin cord blood level in their newborns. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):21-27. (In Russ.)].
33. Reshma R, Mishra SR, Thakur N, et al. Modulatory role of leptin on ovarian functions in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology*. 2016;86(7):1720-1739. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.05.029>
34. Bernardi O, Estienne A, Reverchon M, et al. Adipokines in metabolic and reproductive functions in birds: An overview of current knowns and unknowns. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;534(2):111370. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111370>
35. Evans MC, Lord RA, Anderson GM. Multiple Leptin Signalling Pathways in the Control of Metabolism and Fertility: A Means to Different Ends? *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9210. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179210>
36. Peng Y, Yang H, Song J, et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(2):111370. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845165>
37. Anifandis G, Koutselini E, Stefanidis I, et al. Serum and follicular fluid leptin levels are correlated with human embryo quality. *Reproduction*. 2005;130(6):917-921. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00705>
38. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>
39. Castro NP, Euclides VV, Simões FA, et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. *Nutrients*. 2017;9(3):182. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030182>
40. Patenaude J, Lacerte G, Lacroix M, et al. Associations of Maternal Leptin with Neonatal Adiposity Differ according to Pregravid Weight. *Neonatology*. 2017;111(4):344-352. doi: <https://doi.org/10.1159/000454756>
41. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4431. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184431>

42. Cabral A, López Soto EJ, Epelbaum J, Perelló M. Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):638. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030638>
43. Uriarte M, De Francesco PN, Fernández G, et al. Circulating ghrelin crosses the blood-cerebrospinal fluid barrier via growth hormone secretagogue receptor dependent and independent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;538(2):11449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111449>
44. Chan JL, Bullen J, Lee JH, et al. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):335-343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031412>
45. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4679-4684. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305930101>
46. Schalla MA, Stengel A. The Role of the Gastric Hormones Ghrelin and Nesfatin-1 in Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11059. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222011059>
47. Sominsky L, Goularte JF, Andrews ZB, Spencer SJ. Acylated Ghrelin Supports the Ovarian Transcriptome and Follicles in the Mouse: Implications for Fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9(2):111449. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00815>
48. Jang H, Na Y, Hong K, et al. Synergistic effect of melatonin and ghrelin in preventing cisplatin-induced ovarian damage via regulation of FOXO3a phosphorylation and binding to the p27 Kip1 promoter in primordial follicles. *J Pineal Res*. 2017;63(3):e12432. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12432>
49. Kheradmand A, Roshangar L, Taati M, Sirotkin AV. Morphometrical and intracellular changes in rat ovaries following chronic administration of ghrelin. *Tissue Cell*. 2009;41(5):311-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2009.01.002>
50. Luque EM, Carlini VP, Vincenti LM, et al. Effects of hexarelin (a ghrelin analogue) on fertilisation and the pre- and postnatal development of mice. *Reprod Fertil Dev*. 2010;22(6):926-938. doi: <https://doi.org/10.1071/RD09231>
51. Xu XL, Bai JH, Feng T, et al. N-octanoylated ghrelin peptide inhibits bovine oocyte meiotic resumption. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;263(3):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.04.016>
52. Chouzouris TM, Dovolou E, Krania F, et al. Effects of ghrelin on activation of Akt1 and ERK1/2 pathways during in vitro maturation of bovine oocytes. *Zygote*. 2017;25(2):183-189. doi: <https://doi.org/10.1017/S096719941700003X>
53. Du C, Li H, Cao G, et al. Expression of the orexigenic peptide ghrelin and the type 1a growth hormone secretagogue receptor in sheep oocytes and pre-implantation embryos produced in vitro. *Reprod Domest Anim*. 2010;45(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01259.x>
54. Luque EM, Torres PJ, de Loredó N, et al. Role of ghrelin in fertilization, early embryo development, and implantation periods. *Reproduction*. 2014;148(2):159-167. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0129>
55. Wang D, Yang Y, Song Y, et al. The Effect of Ghrelin on the Maturation of Sheep Oocytes and Early Embryonic Development In Vitro. *Animals (Basel)*. 2022;12(9):1158. doi: <https://doi.org/10.3390/ani12091158>
56. Li L, Ferin M, Sauer MV, Lobo RA. Serum and follicular fluid ghrelin levels negatively reflect human oocyte quality and in vitro embryo development. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1116-1120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.017>
57. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, et al. Ghrelin Is Involved in the Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2335-2340. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021024>
58. Martin JR, Lieber SB, McGrath J, et al. Maternal ghrelin deficiency compromises reproduction in female progeny through altered uterine developmental programming. *Endocrinology*. 2011;152(5):2060-2066. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1485>
59. Xu L, Shi Y, Gu J, et al. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):144-148. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367024>
60. Schöfl C, Horn R, Schill T, et al. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4607-4610. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020505>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Беттихер Офелия Андреевна**, к.м.н. [**Ofelia A. Bettikher**, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д 2Б [address: 2B Akkuratova street, 197341, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>; Researcher ID: AAH-8832-2020; Scopus Author ID: 57190122861; eLibrary SPIN: 4398-3964; e-mail: ophelia.bettikher@gmail.com

Абдусаламова Альбина Исламовна [Albina I. Abdusalamova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3600-990X>; e-mail: abdulalamova.albina2016@gmail.com

Руденко Ксения Александровна, аспирант [Kseniia A. Rudenko, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-7938>; Researcher ID: ABC-1438-2021; eLibrary SPIN: 3534-4785; e-mail: xeniarruru@yandex.ru

Беляева Ольга Андреевна [Olga A. Belyaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6970-7085>; e-mail: belyaevaolga0138@gmail.com

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; Researcher ID: AAT-9752-2021; Scopus Author ID: 56651924200; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; Researcher ID: AAI-1309-2020; Scopus Author ID: 55981393900; eLibrary SPIN: 5683-6741; e-mail: zazera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Абдусаламова А.И., Беттихер О.А., Руденко К.А., Беляева О.А., Неймарк А.Е., Зазерская И.Е. Роль адипокинов и грелина в регуляции овариальной функции при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 324-331. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdulalamova AI, Bettikher OA, Rudenko KA, Belyaeva OA, Neimark AE, Zazerskaya IE. Adipokines and Ghrelin Role in Regulation of Ovarian Function in Obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):324-331. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>